

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

特許第3474205号

(P3474205)

(45) 発行日 平成15年12月8日 (2003.12.8)

(24) 登録日 平成15年9月19日 (2003.9.19)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	
B 0 1 D 71/68		B 0 1 D 71/68	
A 6 1 M 1/18	5 2 0	A 6 1 M 1/18	5 2 0
B 0 1 D 69/08		B 0 1 D 69/08	

請求項の数 8 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願平10-550223	(73) 特許権者	999999999 旭メディカル株式会社 東京都千代田区神田美土代町9番地1号
(86) (22) 出願日	平成10年5月18日 (1998.5.18)	(72) 発明者	福家 正哉 宮崎県延岡市北新小路6-3 第2恒安 寮203
(86) 国際出願番号	P C T / J P 9 8 / 0 2 1 8 1	(72) 発明者	黒木 敏明 宮崎県延岡市桜ヶ丘1丁目21-4
(87) 国際公開番号	W O 9 8 / 0 5 2 6 8 3	(72) 発明者	田中 剛 宮崎県延岡市大貫町6丁目1892-4
(87) 国際公開日	平成10年11月26日 (1998.11.26)	(74) 代理人	999999999 弁理士 清水 猛 (外3名)
審査請求日	平成14年4月17日 (2002.4.17)	審査官	中村 敏子
(31) 優先権主張番号	特願平9-142963		
(32) 優先日	平成9年5月19日 (1997.5.19)		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
(31) 優先権主張番号	特願平10-132599		
(32) 優先日	平成10年4月28日 (1998.4.28)		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
早期審査対象出願			

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリスルホン系中空糸型血液浄化膜とその製造方法

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 選択分離層が、血液が流される中空糸膜内表面に存在し、かつポリビニルピロリドン含有するポリスルホン系中空糸型血液浄化膜において、ポリビニルピロリドンが1〜10重量%含有されており、該ポリビニルピロリドンの5〜50%が水に可溶性であり、且つ中空糸膜内表面側におけるポリビニルピロリドンの濃度が30〜45%の範囲にあり、中空糸膜内表面に0.8 μ m以上の引き裂かれた間隙および構造むらを生ず、しかも中空糸膜内側を40%アルコール水溶液で循環抽出した時のポリビニルピロリドンの溶出量が膜面積1 m^2 当り0.5mg以下であるポリスルホン系中空糸型血液浄化

2

リドンの濃度が33〜40%である請求項1記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜。

【請求項3】 選択分離層の厚みが2〜15 μ mである請求項1記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜。

【請求項4】 以下a)〜d)の四つの工程、

a) ポリスルホン系ポリマーを15〜20wt%含有し、かつポリスルホン系ポリマーに対するポリビニルピロリドンの重量比率が0.25〜0.5であるポリマー溶液を得る工程、

10 b) 粘度1500〜6000mPa・s、ドラフト率1.1〜1.9、吐出線速度90m/分以下で紡糸する工程、

c) ポリスルホン系ポリマーの良溶媒と貧溶媒の混合溶媒であってポリビニルピロリドンを溶解する溶剤により

ピロリドンの50～95%を不溶化させる工程、を含むポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

【請求項5】紡糸後の中空糸膜を飽和含水率以上の湿潤状態とした後、γ線を照射してポリビニルピロリドンの50～95重量%を不溶化させる請求項4記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

【請求項6】ポリスルホン系ポリマーの良溶媒がジメチルアセトアミド又は、及びジメチルスルホキシドであり、ポリスルホン系ポリマーの貧溶媒が水である請求項4または5記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

【請求項7】紡糸後の中空糸膜を、ポリビニルピロリドンの50～95重量%を不溶化する前に、アルコール系溶剤により洗浄し、ポリビニルピロリドンを抽出除去する請求項4または5記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

【請求項8】アルコール系溶剤が130℃～160℃のグリセリンである請求項7記載のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明はポリスルホン系中空糸型血液浄化膜及びその製造方法に関するものである。詳しくは、血液適合性と分離特性が改良されたポリスルホン系血液浄化膜及びその製造方法に関するものである。

背景技術

近年、選択透過性分離膜を用いた分離技術である限外濾過法、逆浸透法、気体分離法等が各種の分野において実用化されており、その多様な用途に各々適する素材から作られた分離膜が市販されている。選択透過性分離膜の素材としては、セルロース系、セルロースアセテート系、ポリアミド系、ポリアクリロニトリル系、ポリビニルアルコール系、ポリメチルメタクリレート系、ポリスルホン系、ポリオレフィン系などのポリマーが使用されている。中でもポリスルホン系ポリマーは、耐熱性、耐酸性、耐アルカリ性、耐酸化性などの物理化学的性質が優れていることから、近年の医療用、工業用分離膜素材として注目されている。

しかしながら、ポリスルホン系ポリマーは疎水性の素材であるために、これを素材とした選択透過性分離膜は親水性ポリマーを素材とした選択透過性分離膜に比べて水濡れ性がよくない。このため、ポリスルホン系ポリマーは、医療用に用いた場合、血漿蛋白の吸着が起こりやすく、気泡の抜けが速いため膜中に残った気泡が血中へ抜け出し血小板を活性化することで血液凝固に至るという欠点が指摘されている。

そこでポリスルホン系ポリマーからなる選択透過性分離膜に親水性を付与して水濡れ性を向上させるための検討がなされ、そのひとつの方法として、ポリスルホン系

分離膜とその製法が提案されている。しかし、親水性ポリマーの含有量が少ないと水濡れ性が悪くなり、血液凝固を引き起こし、反対に親水性ポリマーの含有量が多いと、製膜後の膜から親水性ポリマーの溶出量が多くなるという問題点がある。

特開昭61-238306号、特開昭63-97666号にはポリスルホン系ポリマー、親水性ポリマー、該ポリスルホン系ポリマーに対して非溶媒若しくは膨潤剤なる添加剤を加えた系を製膜原液として用いたポリスルホン系分離膜の製造方法が開示されているが、親水性ポリマーの溶出を低減させる方法の記載はない。また特開昭63-97205号、特開昭63-97634号、特開平4-300636号（対応欧州公開特許公報0 509 663号）には上記方法で製造されたポリスルホン系分離膜を放射線処理及び/又は熱処理を施すことによって親水性ポリマーを不溶化し、親水性ポリマーの溶出を低減させる方法が開示されている。しかし、この架構により親水性ポリマーが不溶化するためか、血液適合性が悪くなる。

特開平6 165926号ではポリグリコール類とビニルピロリドン系ポリマーを含有するポリスルホン系中空糸膜を水洗、熱水洗処理、該ポリスルホン系ポリマーに対して貧溶媒作用を有する溶液での処理を行い中空繊維膜を製造する方法が開示されている。しかし、この方法は中空糸膜の内表面側に存在するPVPの存在比率の1.1倍になるように調節するための工程であり、過剰のPVPを抽出する目的には適していない。

紡糸の際のドラフト率に関しては特公平5-54373号（対応欧州公開特許公報0 168 783号）に疎水性ポリマー、親水性ポリマー及びそれらの共通溶媒からなる低粘度の原液を紡糸して製造された、親水性ポリマーを1～10重量%含有し、かつ3～10%の吸水能力を有する血液処理用の中空繊維の製法が開示されており、この中で、紡糸組成物の紡糸口金から出る速度及び生成された繊維の引き取り速度が同じこと、即ちドラフト率が1であることが好ましいとある。しかし、実際にドラフト率が1の場合、紡速を上げることが難しい。紡速を上げるために原液の吐出量を増やると、紡糸口金の圧損が大きくなること、紡糸原液の吐出線速度が増大し、紡糸原液の吐出むらが生じ易くなり、紡糸が不安定になること、及び膜構造が乱れることなどの問題が起こる。また、特開平6-165926号には、極端にドラフト率を大きくしたり、反対に小さくすると構造が不安定になるのでドラフト率は通常2～5の範囲が提案されているが、ドラフト率が2を超えると中空糸膜の内表面が引き裂かれた構造となり、有用蛋白であるアルブミンがリークしやすくなるなどの問題点が指摘される。

近年、透析合併症の原因として、β-2ミクログロブリン等の低分子蛋白が挙げられ、これらを血液から効率的に除去できる高性能な透析膜が望まれている。上記し

Scanned with CamScanner

ておらず、必ずしも満足のものではない。すなわち、低分子蛋白の除去を良くしようと膜の透過性能を上げると、アルブミンなどの有用蛋白のリークが問題となるからである。

発明の開示
本発明は従来技術の問題点を解消し、血液適合性を改良し、中空糸膜の内表面側へのポリビニルピロリドンの溶出が極めて少なく、しかも膜の分離特性を改良したポリスルホン系血液浄化膜及びその製造方法を提供することを目的とする。

本発明者等は上記課題を達成すべく鋭意検討した結果、ポリビニルピロリドン（以下PVPという）を含有するポリスルホン系中空糸型血液浄化膜において、PVPの一部を水に不溶な状態とし、かつ中空糸膜内表面のPVP濃度を適切な値にすることにより、内表面からのPVPの溶出が少なく、血液適合性に優れ、しかも清浄な中空糸膜を提供できることを見出した。また、適切な溶剤でPVPを抽出することにより中空糸膜を洗浄し、内表面からのPVPの溶出がさらに少ない、清浄な中空糸膜を提供できることを見出した。さらに適切な粘度を有する紡糸原液から、適切なドラフト率で紡糸することにより、膜中で実質的に溶質分子をふるい分ける効果を持つ選択分離層の厚さを適切に制御できるとともに、中空糸膜内表面に引き裂き構造が無く、不要物質の除去、有用物質の回収を効率良く行うことのできる分画性のシャープなポリスルホン系中空糸型血液浄化膜を提供できることを見出した。

すなわち本発明は、選択分離層が中空糸膜内表面側に存在し、かつポリビニルピロリドン含有するポリスルホン系中空糸型血液浄化膜において、ポリビニルピロリドンが1～10重量%含有されており、該ポリビニルピロリドンの5～50%が水に可溶性であり、かつ内表面のポリビニルピロリドンの濃度が30%～45%の範囲にあるポリスルホン系中空糸型血液浄化膜である。

化1

* 本発明はまた、ポリスルホン系ポリマーを15～20wt%含有し、かつポリスルホン系ポリマーに対するポリビニルピロリドンの重量比率が0.25～0.5であるポリマー溶液を、粘度1500～6000mPa・sで紡出させ、ドラフト率1.1～1.9、吐出線速度90m/分以下で紡糸することをからなるポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法である。

本発明はさらに、ポリスルホン系ポリマーを15～20wt%含有し、かつポリスルホン系ポリマーに対するポリビニルピロリドンの重量比率が0.25～0.5であるポリマー溶液を用いて中空糸膜を紡糸した後、物理化学的な方法により、該中空糸膜中のポリビニルピロリドンの一部を不溶化させることからなるポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製造方法である。

図面の簡単な説明

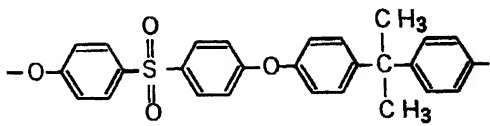
図1A及びBは実施例1の中空糸膜の内表面を走査型電子顕微鏡により観察した像である（図1A:10,000倍、図1B:30,000倍）。内表面は平滑で、フィブリルが中空糸繊維軸方向に並んで集合しているのが観察される。

図2A及びBは比較例3の中空糸膜の内表面を走査型電子顕微鏡により観察した像である（図2A:10,000倍、図2B:30,000倍）。内表面に2μm程度の引き裂かれたような間隙がある。

図3Aは比較例4の中空糸膜の内表面を走査型電子顕微鏡により、1,000倍の倍率で観察した像である。原液の吐出むらと思われる影響で構造むらが見られる。フィブリル間が粗くなっている部分をa、密となっている部分をbとして、それぞれ15,000倍に拡大した像を図3B及び図3Cに示す。

発明を実施するための最良の形態

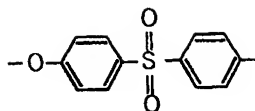
本発明でいうポリスルホン系ポリマーとは、スルホン結合を有する高分子化合物の総称であり、特に限定されるものではないが、例を挙げると



特許 3474205
 特許 3474205
 特許 3474205

化 2

7



に示される繰り返し単位をもつポリスルホン系ポリマー樹脂が広く市販されており、入手も容易なため好ましく用いられる。前者の構造を持つポリスルホン樹脂はアモ・パフォーマンス・プロダクツ社より「ユーデル」の商標名で、またビー・エー・エス・エフ社より「ウルトラゾーン」の商標名で市販されており、重合度等によっていくつかの種類が存在する。

また、本発明のPVPは、N-ビニルピロリドンをビニル重合させた水溶性の高分子化合物であり、アイ・エス・ビー社より「プラスドン」の商標名で、また、ビー・エー・エス・エフ社より「コロドン」の商標名で市販されており、それぞれいくつかの分子量のポリビニルピロリドンがある。

中空糸膜中のPVP含有量が低いと、血液に接触する中空糸膜内表面のPVP濃度が上がり膜の親水性が悪くなるため、血液と接触した際、血液凝固が起こり易くなる。また後述するように、中空糸膜中のPVP含有量を大きくするには、紡糸に使用するポリマー溶液中のPVP濃度を高くすればよいが、ポリマー溶液の粘度も上がり紡糸が不能となる。このため、本発明では中空糸膜中にPVPは1~10重量%の範囲で中空糸膜に含有される。好ましくは2.5~8重量%の範囲である。

中空糸膜中のPVP含有量は、素素及びイオウの元素分析値により容易に算出できる。また、中空糸膜を熱分解ガスクロマトグラフィーで分析し、PVP由来のピークを解析することによっても容易に求めることができる。

PVPは水に溶けやすいポリマーであり、一般的にPVPを含むポリスルホン系ポリマー溶液を公知の方法によって紡糸して得られる中空糸膜からにはPVPが水や血液に容易に溶出する。これらのPVPは、例えば放射線による架橋により不溶化することが知られているが、含有されるPVPを全て不溶化すると、中空糸膜からの溶出は完全に無くなるものの、膜表面の親水化効果も弱くなる。このため本発明では、PVPの一部だけを架橋により不溶化させ、水に可溶性のPVPを、中空糸膜に含有される全量の5~50%となるようにした。この範囲にあると中空糸膜からの溶出も抑えられ、しかも膜表面の親水化効果も十分に維持される。

PVPは物理化学的方法で架橋される。ここでいう物理化学的方法とは、放射線、熱などであり、ここでいう放射線とは、α線、β線、γ線、X線、紫外線、電子線等

8

分な湿潤状態に保持するのが好ましく、飽和含水率以上に保持しておくのがよい。放射線を照射する時の中空糸膜の飽和含水率の状態は、血液浄化膜を使用する状態、すなわちモジュール化した後にモジュール内に水を充填し中空糸膜を水中に浸漬することで最も簡便に実現されるが、モジュール化後に中空糸膜内側、すなわち血液側だけに水を充填する、あるいはその逆に、中空糸膜外側、すなわちいわゆる透析液側だけに水を充填することによっても達成される。あるいは、モジュール内の中空糸膜の両側又は片側に水を充填した後、水を排出し、中空糸膜の表面付着水が十分に存在し、膜内のPVPの含水ゲル状態が変化しない、中空糸膜が水中に浸漬されているのと実質的に同等の状態であればよい。飽和含水率未満では架橋状態が不安定になり、架橋度の制御ができなくなるので注意が必要である。

本発明という一部不溶化の状態をもたすためには、架橋度を所望の範囲に制御する必要がある。架橋度は、架橋時に架橋阻止剤を適量共存させることにより制御される。架橋阻止剤としては例えば、グリセリン、プロピレングリコール、二亜硫酸ナトリウムと炭酸ナトリウムを溶解した水溶液等が用いられるが、これらは単独で使用する必要はなく、2種以上を混合して使用してもよい。例えば、中空糸膜をモジュールに組み込み、100~1000ppmの二亜硫酸ナトリウム及び50~500ppmの炭酸ナトリウムを溶解した水溶液を充填して、γ線を照射する。γ線の線量は、目的とする架橋度を考慮して適宜設定されるが、10kGy~100kGyの範囲が好ましい。

本発明という水に可溶性のPVPの量とは、架橋によって不溶化していない膜中のPVP量であって、次のようにして求められる。すなわち、中空糸膜をN-メチル-2-ピロリドンで完全に溶解させる。次いで、このポリマー溶液に水を添加してポリスルホン系ポリマーを沈殿させる。静置後、得られる上清液中のPVP量を液体クロマトグラフィーで定量する。

中空糸膜の血液適合性に重要な因子は、血液が接する膜表面の親水性であり、PVPを含有するポリスルホン系中空糸膜では、膜内表面のPVP濃度が重要である。表面PVP濃度が低すぎると膜表面が疎水性を示し、血漿蛋白が吸着しやすく、血液の凝固も起こりやすい。すなわち、膜の血液適合性が不良となる。逆に表面PVP濃度が高すぎると、PVPの血液等への溶出量が増加し本発明の目的や用途にとって好ましくない結果を与える。したがって本発明での表面PVPの濃度は、30%~45%の範囲であり、好ましくは33%~40%である。

中空糸膜内表面のPVP濃度は、X線光電子分光(ESCA)によって決定される。すなわち、中空糸膜内表面のESCAの測定は、試料を両面テープ上に並べた後、カットで繊維軸方向に切開し、中空糸膜の内側に表になるように押し広げたものを並べて試料とし、通常の方法で測

10

20

30

40

表面PVP濃度 = $A \times 100 / (A \times 111 + B \times 442)$

本発明では、上述のようにPVPの一部が架橋により不溶化されることにより、中空糸膜からの溶出が抑制される。本発明では、特に中空糸膜内側のPVPの溶出が抑制されている点に特徴を有する。本発明のより好ましい実施態様においては、中空糸膜内側を40%アルコール水溶液で循環抽出した時のポリビニルピロリドンの溶出量が膜面積1²当たり0.5.0mg以下である。具体的には、中空糸膜をモジュールに組み込み、中空糸膜の内側すなわち血液側に40%エタノール水溶液を37℃で4時間循環した際のPVPの溶出量が膜面積1²当たり0.5mg以下である。抽出媒体として、37℃の血液が適切だが、溶出する親水性高分子が微量すぎ、また妨害物質が多いため、抽出されるPVPの定量が難しい。また、抽出媒体としては、水も抽出力が弱く、抽出されるPVPの定量が難しい。40%エタノール水溶液が、抽出媒体として適切である。

本発明のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜は、後述する乾式紡糸法により製造される。紡糸直後の膜には、(a) ポリスルホン系ポリマー粒子間に存在し水洗や熱水洗の処理で容易に除去されるPVP、(b) ポリスルホン系ポリマー粒子に強く食い込んでいる水洗や熱水洗の処理では除去し難いが食い込めないPVP、及び(c) ポリスルホン系ポリマー粒子に食い込んでいて抽出除去されないPVPが存在していると推定される。従来の技術では、(a) タイプのPVPを洗浄除去できたとしても、(b) タイプのPVPの除去が十分でなく、このために使用中での膜からの不溶化していないPVPが徐々に溶出し続けてと考えられる。本発明では、膜からのPVPの溶出を減少させるため、(b) タイプのPVPをできるだけ洗浄除去する方法を提案する。

本発明においてPVPを抽出除去するための第1の洗浄方法は、製膜したポリスルホン系中空糸膜をポリスルホン系ポリマーの良溶媒と良溶媒の混合溶媒で洗浄する方法である。当然のこととして、この混合溶剤は、ポリスルホン系ポリマーを溶解させない範囲にその混合比が設定されているものであり、かつ、不溶化していないPVPを溶解させるものである。このような混合溶媒は、ポリスルホン系ポリマー粒子に膨潤作用を引き起こし、膜表層のポリスルホン系ポリマーを軟化させ、PVPの流動拡散性を向上すること等によりポリスルホン系ポリマー粒子及び緻密層内部からPVPを引き抜くことで膜内を清浄化することができる。その結果溶出を高度に低減できるものと考えられる。

第1の洗浄方法で用いられるポリスルホン系ポリマーの良溶媒としては、ジメチルアセトアミド（以下DMACという）、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホ

例示でき、単独又は混合して用いられる。中でもDMAC及び・又はDMSOが好ましく用いられる。また、ポリスルホン系ポリマーの貧溶媒としては、水、イソプロピルアルコール、エタノール、プロピルエチングリコール、テトラエチレングリコール等が例示できるが、中でも水が好ましく用いられる。このポリスルホン系ポリマーの良溶媒と貧溶媒の混合比は、溶媒の種類又は処理温度により条件が異なるため一概には決められないが、ポリスルホン系ポリマーの良溶媒を30～95重量％として使用するのが好ましい。例えば30～60重量％のDMAC水溶液、30～60重量％のN-メチルピロリドン水溶液、50～95重量％のDMSO水溶液などが用いられる。またポリスルホン系ポリマーの良溶媒やポリスルホン系ポリマーの貧溶媒は単独で使用する必要はなく、2種又はそれ以上の良溶媒や貧溶媒のそれぞれの混合物の混合溶液でもかまわない。

処理温度は、任意の温度でかまわないが、ポリスルホン系ポリマーの良溶媒の水溶液を用いる場合には、水の沸点以下の処理温度が操作上好ましく、10～98℃が好ましい範囲であり、30～98℃が更に好ましく、50～95℃が最も望ましい。

本発明においてPVPを抽出除去するための第2の洗浄方法は、製膜したポリスルホン系中空糸膜をアルコール系溶剤で洗浄する方法である。膜を構成するポリスルホン系ポリマー粒子が膨張し、弱く組み込まれたPVPが遊離しやすくなるとともに、PVPの拡散速度が大きくなる。このために、水洗や熱水洗の処理では難に難いPVPの洗浄除去されると推定される。処理温度は特に限定されないが、高温の方が好ましい。また、処理温度が高すぎると膜構造の変化が起こって膜性能が変動するため、本発明では130~160℃での洗浄処理が望まれる。好ましくは135~155℃であり、さらに好ましくは140~150℃である。

本発明で使用できるアルコール系溶剤は、PVPの良溶媒である、ポリスルホキシポリマーに対して膨潤作用を有するものすべてがあげられるが、操作及び装置の簡便性から、130℃以上の沸点又は分解点を有するアルコール系溶剤が好ましい。中でもグリセリンが好ましく用いられる。アルコール系溶剤の水分率は、少ない方が好ましく5%以下が好ましく、1%以下がより好ましく、0.5%以下がさらに好ましい。

第1の方法と第2の洗浄方法ともに、これらの洗浄工程に先立ち、製膜したポリスルホン系中空糸膜を水洗又は熱水洗するなどとして、予め除去されやすいPVPの一部や糸糸原液の溶媒を除去しておく必要はない。むしろ糸糸原液の溶媒が残留していることにより、膜が膨潤した状態となり、ポリスルホンポリマーの間隙に入り込んであるPVPの抽出を助長するという効果が期待できる。

第1の方法及び第2の洗浄方法の具体的な手順として

Scanned
11/28/2006

態で該膜を任意の温度に加熱させる。(2) 設定温度に調整した洗浄液に膜を浸漬させる。(3) 設定温度に調整した洗浄液に膜にシャワーする。(4) 設定温度に調整した洗浄液中に膜を走行させる。いずれの方法でも洗浄が可能であり、要な製膜したポリスルホン系中空糸膜が設定温度に調整された洗浄液に十分接触すればよい。

処理時間は、処理方法によって異なり、パッチ操作となる(1)~(3)の方法では、10分以上が好ましく、30分以上がさらに好ましい。また、連続操作となる

(4)において、滞留時間が15秒以上であることが必要で、20秒以上がさらに好ましい。当然のこととして、処理後に用いられた溶剤を水洗及び又は熱水洗等によって洗浄除去することが好ましい。

本発明のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の内表面を走査型電子顕微鏡で観察すると、繊維状のポリスルホン系ポリマー(フィブリルという)が中空糸繊維軸方向に並んで集合している構造を形成しており、フィブリル間に所々間隙がある。

後述するように、製膜の条件によってこのフィブリル間が引き裂かれてその間隙が大きくなりすぎることがある。このような内表面を有する中空糸膜では、表面の平滑性が失われて血液適合性が悪くなるとともに溶質分子の除去性にも悪い影響を与える。このため、本発明の中空糸膜では、中空糸膜内表面に0.8μm以上の引き裂かれた間隙を有することが好ましい。

溶質分子のふるい分けは、溶質分子の大きさと膜の孔の大きさによって決められる。すなわち、膜の孔径よりも小さい溶質分子は膜を透過できるが、膜の孔径よりも大きな溶質分子は透過できない。この原理によって、溶質分子のふるい分けが起きるわけであるが、膜構造が膜厚み方向に對し不均一で孔径が膜厚み方向に異なる膜の場合、膜断面方向で最も孔径が小さいところ、すなわち本発明でいう選択分離層でふるい分けが起こる。一般に、ポリマー部分が緻密な構造をとっているところで膜孔径は小さいので、本発明にいう選択分離層は、膜断面の透過型電子顕微鏡像から判別できる。すなわち、膜断面の透過型電子顕微鏡の像を一定の幅で区切り、画像解析を行い、ポリマー部分が占める割合(組織率)を求める。この操作を中空糸膜内側から中空糸膜外側に向けて膜厚み方向に行くと、中空糸膜断面方向での組織率の分布が判明する。膜壁内には孔径分布があるので、本発明では、画像解析の幅を0.5~1.0μmとして膜壁を厚み方向に画像解析したとき、組織率が最も高かった値から30%以内の範囲にある部分を選択分離層と定義し、その厚みを測定した。

膜の分画特性は多層構造モデルで説明される。すなわち、膜面に対して平行に(したがって膜断面に対して垂直に)膜をスライスした数層の膜が積層した構造を想定する。溶質分子はこの層毎にふるい分けられ、膜全体で

異なっているが、一つの層を上げると、その層内の孔径には分布があるため、平均孔径が最小の層だけが溶質をふるい分けの効果があるのではなく、平均孔径が若干大きくなった層も、他の層から通り抜けてきた大きな溶質分子を捕捉することができると言える。言い換えると平均孔径が小さな層で孔径の大きなところをすり抜けてきた溶質分子が、平均孔径がやや大きくなってはいるが溶質分子よりもサイズの小さな孔で十分に捕捉される。したがって、選択分離層としては、平均孔径が最小な層から若干大きくなった層までが有効である。

分画特性のシャープさには、選択分離層の厚みが重要である。選択分離層が薄い場合は、平均孔径を少し上げて除去物質の透過性を良くしようとする、有用な血漿蛋白であるアルブミンが透過しやすくなる。選択分離層内には孔径の分布があり、平均孔径を上げるとそれに応じてアルブミンが透過できる孔も多くなるためと推測される。選択分離層が薄い場合は一旦孔径の大きな部分からリークしたアルブミンを捕捉する別な選択分離層がないため、そのまま膜を透過することになる。また、紡糸条件の僅かな変動等の影響で選択分離層に構造欠陥が生じた場合にも、特に高分子量物質のリークが顕著になる。一方、選択分離層が厚い場合は、膜構造を比較的ルーズにしても、その厚さが厚ければアルブミンのリークは少なく、すなわち分子量分画特性がシャープになる。これは、膜の選択分離層が厚いために、一つの層でアルブミンが透過しても、選択分離層のどこかの層で捕捉され、結果的に膜を透過する確率が低くなるためである。しかしながら、選択分離層が厚すぎると透過抵抗が大きくなりすぎるため、本発明では、選択分離層の厚みは2μm~15μmであることが必要であり、さらに好ましくは3μm~12μmであり、5μm~10μmがより望ましい。

選択分離層の位置は、中空糸膜内側にあっても、断面中心部にあっても、あるいは中空糸膜内側と中空糸膜外側の両方にあっても、ふるい分けの効果の点からはいずれでも良いが、一般に中空糸膜内側に血液が流れるので、膜内孔の詰まりの原因となる血液中の蛋白の膜への浸入を防止するため、本発明では選択分離層が中空糸膜内側にあることが好ましい。

本発明におけるポリスルホン系中空糸型血液浄化膜の製膜に際しては、従来より一般的に知られている技術である乾湿式製膜技術を利用できる。すなわち、まずポリスルホン系ポリマーとPVPを両方に共通溶媒に溶解し、均一な紡糸原液を調製する。このようなポリスルホン系ポリマー及びPVPを共に溶解する共通溶媒としては、例えば、DMAC、DMSO、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルホルムアミド、スルホラン、ジオキサン等の多層の溶媒又は上記2種以上の混合液からなる溶媒が挙げられる。また、孔径制御のため、紡糸原液には水などの添加

30 本発明でいうドラフト率とは、中空系膜の巻き取り速度とチューブインオフィス型の二重封口の環状スリット口金から紡糸原液が吐出される時の吐出線速度の比であり、巻き取り速度を紡糸原液の吐出線速度で割った値である。低いドラフト率の場合、紡糸口金のスリット幅をその分狭くする必要がある。血液浄化用の中空系膜の場合、通常用いられる膜厚の範囲は20～60μmである。このため、ドラフト率が低い場合、紡速を上げると原液の吐出線速度が増大し、紡糸口金での圧損が大きくなるため紡糸が不安定になりやすい。また、原液の吐出むらが生じるため、膜構造が乱れ、透水性能、溶質透過性能のバツキも大きくなる。さらに、スリット幅が狭いため、紡糸口金の芯合わせが困難になること、紡糸口金の作成自体が困難になり高コストになることなどの問題が指摘される。逆に、紡糸ドラフト率が高すぎると、すなわち紡糸口金から原液の吐出線速度に対して巻き取り速度が速すぎる場合、紡糸口金直下では、中空系内表面が凝固しながら、強く引つ張られることにより、膜内表面の緻密層が引き裂かれたような形状となり、特別大穴な陥を有する穴が生成しやすくなり、有田肇大で

15

糸原液の組成を変える、紡糸原液の温度を高くするなどの方法で原液粘度を低く抑えることで、ある程度は改善可能であるが十分ではない。したがって、本発明では、ドラフト率は1.1~1.9の範囲であることが必要であり、1.1~1.5の範囲であることが好ましい。

また、本発明にいう紡糸原液の吐出線速度とは、紡糸時に紡糸口金から紡糸原液が吐出される時の線速度で、単位時間当たりの紡糸原液の吐出流量を紡糸口金の原液吐出断面積で割った値である。原液の吐出線速度が大きくなると、原液の吐出むらが大きくなり、膜の構造むらが生じ、これにより大きな孔径を有する孔が形成して、アルブミンのリークが生じてしまう。本発明では、原液の吐出線速度は90m/分以下であることが必要であり、70m/分以下であることが好ましく、60m/分以下であることがより好ましい。原液の吐出線速度の下限は特にないが、原液の吐出線速度があまりに遅い場合、原液の吐出が不安定になるため、10m/分以上であることが好ましい。

本発明において、選択分離層の厚みを制御するのは次に示すような製膜時の諸条件である。まず、中空内液の種類及び濃度が重要であり、中空内液中の溶剤濃度を高くすると凝固力が弱くなるために緩やかに凝固が進む結果、緻密な凝集構造をとることができず、選択分離層は疎な構造になる。次に紡糸原液の粘度が重要で、粘度が高いと凝固時にポリスルホン系ポリマーの移動が抑えられ、同条件下で粘度が低い場合に比べて選択分離層は厚くなる。紡糸原液の粘度は、親水性高分子の分子量、紡糸原液中のポリスルホン系ポリマー及び親水性高分子の濃度、紡糸原液の温度等に依存し、どの要因も選択分離層の形成に重大な影響を及ぼす。また、ドラフト率も重要な要因で、厚い選択分離層を持たせるためにはドラフト率を上げた方がよい。選択分離層の形成に影響を及ぼす因子は、この他にも、紡糸口金から凝固浴までの空走部の距離、紡糸口金サイズ、凝固浴の温度と組成、紡速、紡糸原液に使用する溶剤などがあるが、それらは溶質の透過性能との兼ね合い、目的等を考慮して適宜設定する必要がある。

上記のようにして、紡糸され、巻き取られた中空糸膜は公知の方法で後処理される。すなわち、熱水等による洗浄により溶剤及び過剰なPVPが除去され、必要に応じて中空糸膜にグリセリンを付与した後、乾熱乾燥する。また、中空糸膜を巻き取った後に後処理するのではなく、熱水等による洗浄や乾熱乾燥した後に巻き取る方法も本発明の範囲内であり、中空糸膜で特に重要な一態様は、紡糸原液粘度を1500~6000Pa・sに調整し、紡糸口金からの吐出線速度が90m/分以下の条件で、紡糸時のドラフト率を1.1~1.9以下にすることである。

以下に実施例及び比較例を用いて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

16

本発明での透過量及び篩い係数は、以下のようにして測定されたものである。すなわち、乾燥させたポリスルホン系選択透過中空糸膜100本からなるミニモジュール(有効長25cm)を組立成型し、200mmHgの圧力条件のもとフロート法にて透過量をml/hr/m²/mmHgの単位で測定した。続いてさらに、牛血漿を用いてβ2-mg、アルブミンの篩い係数を測定した。

糸強度はORIENTEC社TENSILON:RTC-1210を用い、中空糸膜を破断するまで引っ張り、その時にかかった最大荷重を強度とした。

実施例1

ポリスルホン樹脂(アモコ・パフォーマンス・プロダクト社製、P-1700)17重量部、ポリビニルピロリドン(ビー・イー・エス・エプ社製、K-92)7重量部及びDMAC76重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。この紡糸原液粘度は65℃で3400Pa・sであった。この紡糸原液を65℃に保ったまま、15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出させ、60cm下方に設けた55℃の水中に浸漬し70m/分の速度で巻き取った。乾燥時の中空糸膜厚を45μmに合わせるように紡糸原液の吐出量を調整したところ、原液の吐出線速度は49.3m/分となり、ドラフト率は1.42であった。得られた中空糸膜束をつり下げ、85℃に加温した40重量%のDMAC水溶液を80分シャワーした。その後、90℃で熱水洗浄し、20%グリセリン水溶液に浸漬してグリセリンを付着させた。次いで、75℃にて11時間熱風乾燥させた。続いて中空糸膜を二亜硫酸ナトリウム600ppmと炭酸ナトリウム300ppmを溶解させた水溶液に浸漬し、25kGyのγ線を照射し、ポリスルホン系水溶液性膜を得た。得られた中空糸膜を、四酸化オスミウム水溶液で染色し、脱水後、エポキシ樹脂で包埋し、硬化後、超ミクロームを用いて約60nmの超薄切片を作成し、TEM(JEM2000FX)観察を行った。得られたTEM像を用いて0.7μm間隔で中空糸膜内表面側から外表面側に向けて画像解析装置(IP-1000:旭化成社製)を用いて組織率の測定を行った。測定結果及び膜の評価結果を表1に示す。また、この膜の内表面の様子を図1A及びBに示す。引き裂かれた構造は無く、平滑な表面になっている。

実施例2

中空糸膜の抽出洗浄を85℃、40%DMAC水溶液での80分のシャワーの代わりに130℃のグリセリンを3時間シャワーした以外は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空糸型血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。比較例9

85℃、40%DMAC水溶液での80分のシャワーによる抽出洗浄を行わない以外は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空糸型血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

実施例3

クツ社製、P-1700) 17重量部、ポリビニルピロリドン(ビー・イー・エス・エフ社製、K-89) 7重量部及びDMAC76重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。この紡糸原液粘度は80℃で1650mPa・sであった。この紡糸原液を80℃に保ったまま、15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出させ、60cm下方に設けた55℃の水中に浸漬し、70ml/分で巻き取った。その後は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空系型血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

実施例4

ポリスルホン樹脂(アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製、P-1700) 16重量部、ポリビニルピロリドン(ビー・イー・エス・エフ社製、K-89) 7.8重量部及びDMAC76.2重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。この紡糸原液粘度は70℃で2500mPa・sであった。この紡糸原液を70℃に保ったまま、15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出させ、60cm下方に設けた55℃の水中に浸漬し、70ml/分で巻き取った。その後は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空系型血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

実施例5

ポリスルホン樹脂(アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製、P-1700) 17重量部、ポリビニルピロリドン(ビー・イー・エス・エフ社製、K-92) 5.5重量部及びDMAC78.5重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。この紡糸原液粘度は50℃で2400mPa・sであった。この紡糸原液を50℃に保ったまま、15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出させ、60cm下方に設けた55℃の水中に浸漬し、70ml/分で巻き取った。その後は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空系型血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

実施例6

ポリスルホン樹脂(アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製、P-1700) 17重量部、ポリビニルピロリドン(ビー・イー・エス・エフ社製、K-89) 6.3重量部及びDMAC76.7重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。この紡糸原液粘度は55℃で2820mPa・sであった。この紡糸原液を55℃に保ったまま、15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出させ、60cm下方に設けた55℃の水中に浸漬し、70ml/分で巻き取った。その後は実施例1と同様にしてポリスルホン系血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

実施例7

85℃に加熱した40重量%のDMAC水溶液を80分シャワーする代わりにエタノール60℃で60分シャワーした以外は

膜を得た。得られた結果を表1に示す。

実施例8

紡糸原液を15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出する代わりに、スリット幅85μmの環状口金から吐出させた以外は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空系型血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。また、このとき、原液の吐出線速度は36.9m/分、ドラフト率は1.90であった。

10 比較例1

25kGのγ線を照射しなかった以外は実施例6と同様にしてポリスルホン系中空系型血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。

比較例2

中空系膜を二硫酸ナトリウム600ppmと炭酸ナトリウム300ppmを溶解させた水溶液に浸漬させる代わりに水中に浸漬し、50kGのγ線を照射した以外は実施例6と同様にしてポリスルホン系中空系型血液透析膜を得た。得られた結果を表1に示す。

20 比較例3

紡糸原液を15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出させる代わりに、スリット幅125μmの環状口金から吐出させた以外は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空系型血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。また、この時ドラフト率は3.2であった。この膜の内表面はドラフトの影響で大きく引き裂かれた構造になっており、その様子を図2A及びBに示す。

比較例4

30 紡糸原液を15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出する代わりに、スリット幅50μmの環状口金から吐出させた以外は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空系型血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。また、この時ドラフト率は1.0であった。この膜の内表面はドラフトが低いため、引き裂かれたような構造はないが、原液の吐出むらと思われる影響で、構造むらが見られる。その様子を図3A、B及びCに示す。

比較例5

40 ポリスルホン樹脂(アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製、P-1700) 17重量部、ポリビニルピロリドン(ビー・イー・エス・エフ社製、K-92) 3.5重量部及びDMAC79.5重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。この紡糸原液粘度は50℃で1250mPa・sであった。この紡糸原液を50℃に保ったまま、15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出させ、60cm下方に設けた55℃の水中に浸漬し、70ml/分で巻き取った。その後は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空系型血液浄化膜を得た。得られた結果を

142/8/2006
142/8/2006
142/8/2006

比較例 6

ポリスルホン樹脂（アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製、P-1700）16重量部、ポリビニルピロリドン（ビー・イー・エス・エフ社製、K-92）9重量部及びDMAC75重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。この紡糸原液粘度は70℃で3010mPa・sであった。この紡糸原液を70℃に保ったまま、15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出させ、60cm下方に設けた55℃の水中に浸漬し、70m/分で巻き取った。その後は実施例1と同様にしてポリスルホン系中空糸型血液浄化膜を得た。得られた膜は柔らかくて強度が弱く、触ると潰れやすいため、溶出PVPの測定及び性能評価をすることができなかった。

比較例 7

ポリスルホン樹脂（アモコ・パフォーマンス・プロダクツ社製、P-1700）18重量部、ポリビニルピロリドン（ビー・イー・エス・エフ社製、K-92）6.9重量部及びDMAC75.1重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。この紡糸原液粘度は55℃で7210mPa・sであった。この紡糸原液を55℃に保ったまま、15重量%濃度のDMAC水溶液の中空内液とともにスリット幅59.5μmの環状口金から吐出させ、60cm下方に設けた55℃の水中に浸漬し、70m/分で巻き取った。しかし、原液粘度が高いためか、紡糸中何度も糸切れし、また、膜自体も吐出不良による脈動が原因し、波打った膜しかできず、評価できなかった。

比較例 8

70m/分の速度で巻き取る代わりに、125m/分で巻き取った以外は実施例1と同様にしてポリスルホン系血液浄化膜を得た。得られた結果を表1に示す。なお、この時、原液の吐出線速度は91.2m/分、ドラフト率は1.37であった。この膜は吐出線速度が速すぎるため、紡糸中糸切れが多く、また、中空糸断面形状が紡糸中偏芯してしまうため、採取できなかった。

実施例1～8及び比較例1～5および9の中空糸膜について、残血評価を実施した。すなわち、16cm長の中空糸膜120本をモジュールに組み、生理食塩水20mlで洗浄し、その後、犬頸動脈からベリスタポンプを介して取り出した血液を2ml/分の流量で中空糸内側に10分流した。生理食塩水5mlで血液を押し出した後、モジュールを解体し残血の度合いを評価した。その結果、比較例2、3、5、の中空糸では、残血が認められたが、その他の比較例及び実施例の中空糸膜では、残血はほとんど無いか少量にとどまっていた。

産業上の利用可能性

本発明のポリスルホン系中空糸型血液浄化膜は中空糸膜内表面側、すなわち血液側へのポリビニルピロリドンの溶出量が極めて少なく、血液適合性に優れ、しかも分子量分画性の優れた中空糸膜である。本発明は、これからの透析治療にとって非常に有意義な人工腎臓を提供するものである。

10

20

表 1

	膜中PVP含有量(%)	水に可溶な膜中PVP(%)	表面PVP濃度(%)	溶出PVP(※)(mg/m ²)	引き裂き構造	透過分層層(μm)	残血(g/hr)	透水(※)	Alb 漏れ係数(%)	β 2-Mg 漏れ係数(%)
実施例 1	7	11.4	38	0.25	無し	10.5	なし	17.1 210	0.003	0.64
実施例 2	7.1	11.7	38	0.26	"	10.6	なし	17.2 205	0.003	0.64
比較例 9	8.9	13.4	39	1.01	"	11.2	なし	17.1 175	0.002	0.55
実施例 3	5	13.8	35	0.27	"	4.8	なし	19.2 287	0.004	0.68
実施例 4	8.1	11.9	44	0.25	"	8.2	なし	16.3 165	0.004	0.61
実施例 5	4.5	17.3	30	0.41	"	9.2	なし	19.8 514	0.005	0.7
実施例 6	5.5	14.2	33	0.3	"	7.5	なし	19 222	0.002	0.68
実施例 7	8	12	37	0.9	"	10.2	なし	17.4 188	0.002	0.57
実施例 8	7.2	11.4	38	0.28	"	10.4	なし	17.2 222	0.003	0.65
比較例 1	4.8	89.6	31	2.2	"	10.5	なし	17.2 229	0.003	0.63
比較例 2	4.8	0.42	31	0.1	"	11.1	あり	17.2 209	0.003	0.67
比較例 3	7.4	10.8	37	0.25	あり	11.5	あり	17.7 255	0.01	0.69
比較例 4	7.3	11.1	38	0.28	むら	9.2	なし	17 245	0.009	0.68
比較例 5	3.2	6.3	24	0.95	"	6.8	あり	21.2 702	0.011	0.85
比較例 6	8.9	17	47	—	—	—	—	11.7	—	—
比較例 7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
比較例 8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

(*) 表中、溶出PVPは40Si9/-Aを中空糸管内側を循環したときのPVPの溶出量

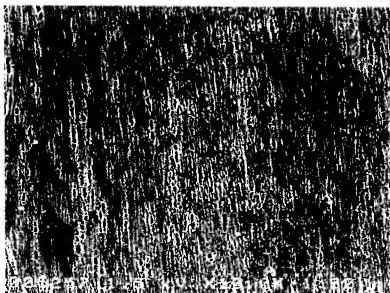
(**) ml/Hr/m²/mmHg

「—」は測定不能を意味する

(12)

特許3474205

【第1A図】



【第1B図】



Scanned
12/7/87
14:48:22
0000

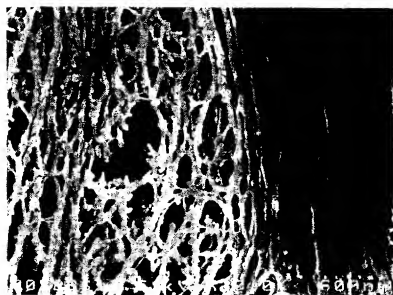
(13)

特許3474205

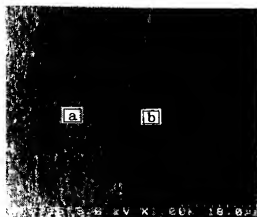
【第2A図】



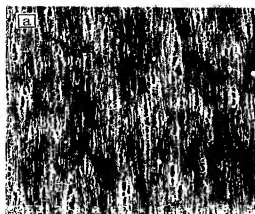
【第2B図】



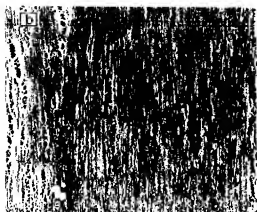
【第3A図】



【第3B図】



【第3C図】



フロントページの続き

(56)参考文献 特開 平6-339620 (J P, A)
特開 平7-289866 (J P, A)
特開 平4-338223 (J P, A)
特開 平4-300636 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B名)
B01D 71/00 - 71/82
A61M 1/18